

# Intravenøs trombolytisk behandling av pasienter med akutt hjerneinfarkt

## Sammendrag

Intravenøs trombolytisk behandling ved akutt hjerneinfarkt de første tre timer etter sykdomsstart reduserer risiko for død og avhengighet, men fører også til et økt antall alvorlige hjerneblødninger. Til tross for usikkerhet omkring effekt i forhold til risiko, er behandlingen nå godkjent i EU og av Statens legemiddelverk i Norge. Sikkerheten ved behandling de første tre timene i vanlig klinisk praksis skal monitoreres i en åpen overvåkingsstudie. I tillegg gjennomføres to randomiserte studier av behandlingseffekten opp til henholdsvis fire og seks timer etter sykdomsstart. Ved å etablere trombolytisk behandling innenfor rammen av disse vitenskapelige studiene, kan norske sykehus bidra til nødvendig forskning omkring akutt hjerneinfarkt og til videre utvikling av norsk slagmedisin.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

### Lars Thomassen

*lars.thomassen@nevro.haukeland.no*  
Nevrologisk avdeling  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen

### Per Morten Sandset

Hematologisk avdeling  
Medisinsk divisjon  
Ullevål universitetssykehus

### Oddmund Joakimsen

Nevrologisk avdeling  
Universitetssykehuset Nord-Norge

### Bent Indredavik

Medisinsk avdeling  
St. Olavs Hospital

### David Russell

Nevrologisk avdeling  
Rikshospitalet

### Forfatterne utgjør styret for Norsk Forening for Hjerneslagsykdommer

Trombolytisk behandling med intravenøs rekombinant human vevsplasminogenaktivator (r-tPA) har en positiv effekt ved akutt hjerneinfarkt de første tre timene etter sykdomsstart (1–3). Metaanalyser tyder på at effekten er størst ved tidlig behandling, men at den også kan være til stede i tidsvinduet 3–6 timer (4–6). Trombolytisk behandling med tPA de første tre timene medfører imidlertid også en statistisk ikke-signifikant økt dødelighet og en signifikant økt risiko for intrakranielle blødninger (1–3). Behandlingen bør derfor utføres etter en definert behandlingsprotokoll med løpende dokumentasjon av virkning og bivirkninger (7).

Behandling innen de første tre timene etter sykdomsstart ble godkjent i USA i 1996. Behandlingen har senere vært omdiskutert internasjonalt (8–10) og nasjonalt (11, 12). Diskusjonspunkter har vært om vi har datagrunnlag solid nok og stort nok til å anbefale behandling innenfor de kriteriene som er blitt benyttet, om seleksjonskriteriene innenfor tretimersvinduet er for snevre, og om forskningsresultatene kan generaliseres til vanlig klinisk praksis. Man har også diskutert om tidsvinduet bør utvides til seks timer eller mer, om andre pasienter enn de som oppfyller behandlingsskriteriene kan ha effekt av behandlingen, og om man slik kan utvide pasientgrunnlaget.

Parallelt med disse diskusjonene har en rekke sentre i USA og Europa publisert sine erfaringer med trombolytisk behandling som en del av vanlig klinisk praksis for selekterte pasienter med akutt hjerneinfarkt de første

## Fakta

- Intravenøs trombolyse kan være effektiv behandling ved akutt hjerneinfarkt
- Behandlingen må foregå innenfor rammen av en vitenskapelig studie
- Behandlingen bør starte raskest mulig og reiser krav om effektive rutiner for innleggelse i sykehus
- Trombolytisk behandling forutsetter en slagenhet med vekt på akuttbehandling og tidlig rehabilitering

tre timene etter sykdomsstart (13–26). Resultatene er sammenliknbare med resultatene fra de randomiserte undersøkelsene, men spesielt én studie viste betydelig dårligere resultater, med et høyt antall alvorlige hjerneblødninger (19). I denne studien ble bare halvparten av pasientene behandlet strengt etter protokoll. Andre studier har vist at avvik fra behandlingsprotokollen kan øke risiko for komplikasjoner og redusere behandlingseffekten (15, 17, 18, 22). Faktorer assosiert med høy eller lav blødningsrisiko i vanlig klinisk praksis er beskrevet (27).

Trombolytisk behandling med r-tPA ble etter en veldokumentert prosedyre (28) godkjent i EU i september 2002 for behandling av akutt hjerneinfarkt de første tre timene etter sykdomsstart. Tilsvarende indikasjon er nå godkjent i Norge. Under godkjenningprosedyren i EU var det usikkerhet både med henblikk på behandlingseffekt og blødningsrisiko (29). EUs legemiddelmyndigheter (EMA/CPMP) har derfor som forutsetning for godkjenning, krevd at effekten og sikkerheten ved behandling i vanlig klinisk praksis monitoreres i en åpen overvåkingsstudie (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study (SITS-MOST)). I tillegg ble det stilt krav om å gjennomføre en studie av tidsvinduet 3–4 timer, for om mulig å utvide pasientgrunnlaget for trombolytisk behandling (European Cooperative Acute Stroke Study 3 (ECASS 3)). Uavhengig av disse studiene gjennomføres det også en studie for å undersøke effekten av trombolytisk behandling opptil seks timer etter sykdomsstart (Third International Stroke Trial (IST 3)). I 2003 vil således tre studier av trombolytisk behandling ved akutt hjerneinfarkt være igangsatt i Norge.

## Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study (SITS-MOST)

SITS-MOST er en ikke-kontrollert, åpen studie av sikkerheten ved intravenøs trombolytisk behandling av ca. 1 000 pasienter med akutt hjerneinfarkt 0–3 timer etter sykdomsstart. Bakgrunnen for studien er at den positive effekten av trombolytisk behandling synes godt nok dokumentert, men at risiko for intracerebrale blødninger kan være høyere i vanlig klinisk praksis enn under de mer optimale betingelsene i en kontrollert studie. Det primære endepunktet er derfor opptreden av symptomatiske intracerebrale blødninger. For å redusere risikoen ved trombolytisk behandling bør den skje etter en behandlingsprotokoll med klare indikasjoner og kontraindikasjoner og derved med nøye seleksjon av pasientene. Dette krever klinisk og røntgenologisk ekspertise i vurdering av den akutte slagpasient generelt. Behandlingen forutsetter en slagenhet innrettet mot akuttbehandling. Sentre som ikke har erfaring med trombolytisk behandling av akutt hjerneinfarkt, plikter å skaffe nødvendig kompetanse gjennom et opplæringskurs. Sentre som planlegger å benytte trombolytisk behandling på grunnlag av EU-godkjenningen, henvender seg til SITS-MOST ([www.acute-stroke.org](http://www.acute-stroke.org)). Senteret må deretter godkjennes av nasjonal koordinator. Studien koordineres i Norge fra Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus ([lars.thomassen@haukeland.no](mailto:lars.thomassen@haukeland.no)). Studien starter i februar 2003. Man planlegger å rekruttere nye sentre i Europa kontinuerlig i løpet av den tiden studien løper.

## European Cooperative Acute Stroke Study 3 (ECASS 3)

ECASS 3 er en randomisert, placebokontrollert dobbeltblindet studie av 800 pasienter med akutt hjerneinfarkt som kan behandles med intravenøs trombolysis mellom tre og fire timer etter sykdomsstart. Bakgrunnen er en metaanalyse av alle individuelle pasientdata fra de randomiserte, placebo-kontrollerte studier av tPA (N = 2 799), som ble gjennomført etter krav fra EU. I denne metaanalysen ble det funnet at hos nøye selekterte pasienter var det en positiv effekt av trombolytisk behandling opp mot 4 1/2 time etter sykdomsstart. Studien følger EU-kriteriene for trombolytisk behandling. Den koordineres i Norge fra Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus ([halvor.naess@haukeland.no](mailto:halvor.naess@haukeland.no)). Studien vil bli begrenset til sentre som har gode rutiner for akutt slagbehandling og som bl.a. har vist at de kan inkludere pasienter i SITS-MOST. Studien starter ventelig i mai 2003.

## Third International Stroke Trial (IST 3)

IST 3 er en internasjonal, uavhengig randomisert og placebokontrollert studie av r-tPA hos 6 000 pasienter med akutt hjerneinfarkt. Pasientene randomiseres innen seks timer fra

symptomdebut til intravenøs r-tPA 90 mg/kg eller til placebo. Det primære effektmål er «død eller avhengighet i daglige aktiviteter» etter seks måneder. IST 3 ledes fra universitetet i Edinburgh og er nå inne i en oppstartingsfase med 80 pasienter inkludert. I løpet av 2003 vil studien ekspandere og mange sentre over hele verden planlegger nå å delta i studien. I Norge er foreløpig tre sentre i gang med å randomisere pasienter: St. Olavs Hospital, Kongsvinger sykehus og Ullevål universitetssykehus. Norske avdelinger som er interessert i å delta i IST 3, kan kontakte Eivind Berge, Medisinsk divisjon, Ullevål universitetssykehus, 0407 Oslo, telefon 22 11 91 01 ([eivind.berge@ioks.uio.no](mailto:eivind.berge@ioks.uio.no)). Informasjon om IST 3 er også tilgjengelig på Internett ([www.dcn.ed.ac.uk/ist3](http://www.dcn.ed.ac.uk/ist3)).

## Konklusjon

Det er et sterkt behov for klinisk forskning på området akutt hjerneslag. Trombolytisk behandling er en logisk og lovende behandling for pasienter med akutt hjerneinfarkt, men behandlingen må skje innenfor en vitenskapelig studie – tilfeldige behandlinger utenfor et slikt organisert system kan ikke anbefales. Avdelinger som behandler pasienter med akutt hjerneslag, kan nå ta metoden i bruk innenfor de skisserte studiene. De praktiske og organisatoriske løsninger vil avhenge av lokale forhold og vil kunne variere mellom de forskjellige sykehus. Trombolytisk behandling krever imidlertid som fellesnevner effektive rutiner med rask innleggelse, rask klinisk og røntgenologisk diagnostikk, og forutsetter en slagenhet med vekt på akuttbehandling og tidlig rehabilitering (12, 28).

## Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

4. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane review). I: The Cochrane library, issue 1, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
5. Lees KR. Thrombolysis. *Br Med Bull* 2000; 56: 389–400.
6. Kaste M, Thomassen L, Grond M, Hacke W, Holtås S, Lindley RI et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke. A consensus statement of the 3rd Karolinske stroke update, October 30–31, 2000. *Stroke* 2001; 32: 2717–8.
8. Lindley RI. Further randomized controlled trials of tissue plasminogen activator within 3 hours are required. *Stroke* 2001; 32: 2708–9.
9. Lyden PD. Further randomized controlled trials of tPA within 3 hours are required-not! *Stroke* 2001; 32: 2709–10.
10. Donnan GA, Davis SM. When is enough enough? *Stroke* 2001; 32: 2710–1.
11. Sandset PM. Rutiner for trombolytisk behandling ved akutt hjerte- og hjerneinfarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2977.
12. Indredavik B. Trombolytisk behandling ved hjerneslag – bare for noen få? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2086.
26. Thomassen L, Waje-Andreassen U, Næss H, Moen G, Smievoll AI. Trombolytisk behandling ved akutt hjerneinfarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2095–7.
27. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice. *Circulation* 2002; 105: 1679–85.